

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

ビグアニド系経口血糖降下剤
日本薬局方 メトホルミン塩酸塩錠

メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「ニプロ」
メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「ニプロ」

METFORMIN HYDROCHLORIDE TABLETS

剤 形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「ニプロ」 1錠中 日本薬局方 メトホルミン塩酸塩 250mg メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「ニプロ」 1錠中 日本薬局方 メトホルミン塩酸塩 500mg
一般名	和名：メトホルミン塩酸塩（JAN） 洋名：Metformin Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2015年 2月 16日 薬価基準収載年月日：2015年 6月 19日 発売年月日：2015年 6月 19日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro.co.jp/

本 I F は 2022 年 5 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 し た。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<https://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【I Fの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I Fの作成]

- ①I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下，「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI Fは，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I Fの発行]

- ①「I F記載要領2013」は，平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「I F記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領2013」においては，PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，I Fの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，I Fの利用性を高める必要がある。また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，I Fが改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，I Fの使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 2
7. CAS 登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 4
2. 製剤の組成 4
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
7. 溶出性 7
8. 生物学的試験法 12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 12
10. 製剤中の有効成分の定量法 12
11. 力価 12
12. 混入する可能性のある夾雑物 12
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 12
14. その他 12

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 13
2. 用法及び用量 13
3. 臨床成績 14

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 15
2. 薬理作用 15

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 16
2. 薬物速度論的パラメータ 18
3. 吸収 18
4. 分布 18
5. 代謝 19
6. 排泄 19
7. トランスポーターに関する情報 19
8. 透析等による除去率 19

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 20
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 21
5. 慎重投与内容とその理由 21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 21
7. 相互作用 22
8. 副作用 26
9. 高齢者への投与 27
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 27
11. 小児等への投与 27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 27
13. 過量投与 28
14. 適用上の注意 28
15. その他の注意 28
16. その他 28

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 29
2. 毒性試験 29

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	30
2. 有効期間又は使用期限	30
3. 貯法・保存条件	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	30
5. 承認条件等	30
6. 包装	30
7. 容器の材質	31
8. 同一成分・同効薬	31
9. 国際誕生年月日	31
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
11. 薬価基準記載年月日	31
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	31
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	31
14. 再審査期間	31

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	32
17. 保険給付上の注意	32

XI. 文献

1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	33

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	35
2. その他の関連資料	38

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メトホルミン塩酸塩は、抗糖尿病薬としての phenethylbiguanide (phenformin) に つづき開発された経口血糖降下剤であり¹⁾、本邦では 1961 年に上市されている。

1錠中にメトホルミン塩酸塩を 250mg 及び 500mg 含有するメトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「ニプロ」及び同錠 500mgMT「ニプロ」は、ニプロ(株)が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2015 年 2 月に承認を取得、2015 年 6 月に販売を開始した。2015 年 8 月には、10 歳以上の小児に対する用法・用量が追加された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

○メトホルミンは、ビグアナイド薬であり、主に肝臓の糖新生を抑制することによって血糖値を下げる。末梢での糖利用の促進、腸管からの糖吸収抑制効果もあり(インスリン分泌作用がない)、体重増加も抑制する。²⁾

○臨床的には、2 型糖尿病に有用性が認められている(ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。(1)食事療法・運動療法のみ、(2)食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用)。

○錠剤の特徴

1. 含量規格は、形状と含量印字で識別できる。

2. 販売名(「一般名」・「含量」・「MT」・「屋号」)を両面にレーザー印字し、500mg 錠は分割後も販売名が確認できる。

○PTP シートには、薬効名「糖尿病用薬」と記載している(表面 1 錠ごと、裏面 1 スリットごと)。

○重大な副作用としては、乳酸アシドーシス、低血糖、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症があらわれることがある(頻度不明)。

Ⅱ. 名称に関する項目

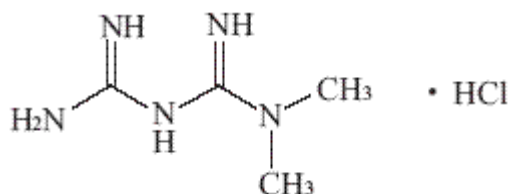
1. 販売名

- (1) 和名：メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「ニプロ」
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「ニプロ」
- (2) 洋名：METFORMIN HYDROCHLORIDE TABLETS
- (3) 名称の由来：有効成分であるメトホルミン塩酸塩に剤形及び含量を記載し、社名である「ニプロ」を付した。また、メトホルミン塩酸塩には用量の異なる製品があるため、接尾辞に「MT」が付された。

2. 一般名

- (1) 和名（命名法）：メトホルミン塩酸塩（JAN）
- (2) 洋名（命名法）：Metformin Hydrochloride（JAN）
- (3) ステム：抗糖尿病剤、フェンホルミン誘導体：-formin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₄H₁₁N₅ · HCl

分子量：165.62

5. 化学名（命名法）

1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

1115-70-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

無臭で、味はやや塩辛い。¹⁾

(2) 溶解性

水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

ジエチルエーテル、クロロホルム及び無水酢酸にはほとんど溶けない。¹⁾

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 約 221°C (分解)。

(5) 酸塩基解離定数³⁾

pKa: 12.4 (第二アミノ基)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値¹⁾

吸光度: 本品の水溶液は 233nm 付近に吸収の極大を示し、その比吸光度

($E_{1\text{cm}}^{1\%}$) は約 792 である。

乾燥減量: 0.5%以下 (1g, 105°C, 3 時間)。

強熱残分: 0.1%以下 (1g)。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「メトホルミン塩酸塩」確認試験法による。

4. 有効成分の定量法¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「メトホルミン塩酸塩」定量法による。



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別：錠剤（フィルムコーティング錠）

2) 外観及び性状：下記表に記載

販売名		メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「ニプロ」	メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「ニプロ」
外形			
形状		白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコーティング錠	白色～帯黄白色の楕円形をした割線入りのフィルムコーティング錠
大きさ	直径 (mm)	9.2	(長径) 16.1 (短径) 7.7
	厚さ (mm)	4.3	5.3
	重量 (mg)	279	560
本体表示		メトホルミン MT250 ニプロ	メトホルミン MT500 ニプロ

(2) 製剤の物性：該当資料なし

(3) 識別コード：該当しない

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等：該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「ニプロ」

1錠中 日本薬局方 メトホルミン塩酸塩 250mg

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「ニプロ」

1錠中 日本薬局方 メトホルミン塩酸塩 500mg

(2) 添加物

ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

①メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「ニプロ」⁴⁾

PTP包装：包装形態（ポリプロピレン、アルミ箔（アルミピロー））

項目及び規格	試験開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状（白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	98.8～ 99.2	98.5～ 99.1	98.2～ 98.6	98.8～ 99.6

(n=3)

バラ包装：包装形態（ポリエチレン瓶）

項目及び規格	試験開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状（白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	—
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	98.8～ 99.2	97.8～ 98.5	97.7～ 99.5	98.8～ 99.3

(n=3)

②メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「ニプロ」⁵⁾

PTP包装：包装形態（ポリプロピレン、アルミ箔（アルミピロー））

項目及び規格	試験開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状（白色～帯黄白色の楕円形をした割線入りのフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合

含量 (95.0~105.0%)	99.1~ 99.3	99.3~ 99.8	98.8~ 99.2	98.6~ 99.0
------------------	---------------	---------------	---------------	---------------

(n=3)

バラ包装：包装形態（ポリエチレン瓶）

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（白色～帯黄白色の楕円形をした割線入りのフィルムコーティング錠）	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	適 合	適 合	適 合
製剤均一性試験	適 合	—	—	—
溶出試験	適 合	適 合	適 合	適 合
含量 (95.0~105.0%)	98.5~ 99.5	98.3~ 100.1	98.3~ 99.2	99.7~ 100.6

(n=3)

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 カ月）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

無包装状態での安定性

試験項目：外観、硬度、溶出性、含量

『錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）』における評価法および評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

①メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「ニプロ」⁶⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40±2℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75±5%RH/ 25±2℃	遮光・開放	3 カ月	硬度 0.5 カ月後：101.6→196.2N 1 カ月後：101.6→189.6N 3 カ月後：101.6→194.6N いずれも上昇（規格内） 溶出性 1 カ月以降：低下傾向 （規格内）
光	120 万 lx・hr	透明・気密容器		変化なし

②メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「ニプロ」⁷⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40±2℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75±5%RH/ 25±2℃	遮光・開放	3 カ月	硬度 0.5、1 カ月後： 140.2→251.6N に上昇 (規格内) 3 カ月後：140.2→89.4N に 低下 (規格内) 溶出性 3 カ月後：低下傾向 (規格内)
光	120 万 lx・hr	透明・気密容器		変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

①メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「ニプロ」⁸⁾

溶出挙動における同等性

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン:平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン:平成12年2月14日 医薬審第64号、平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液の温度 : 37±0.5℃

試験液の量 : 900mL

試験液 : pH1.2=日本薬局方溶出試験第1液
pH5.0=薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8=日本薬局方溶出試験第2液
水

回転数 : 50rpm
判定基準 : 溶出試験条件それぞれについて、以下に示す(1)、(2)の基準を満たすとき、溶出挙動が同等と判定する。

(1)平均溶出率

- ①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：
試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
- ②標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合：
標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。

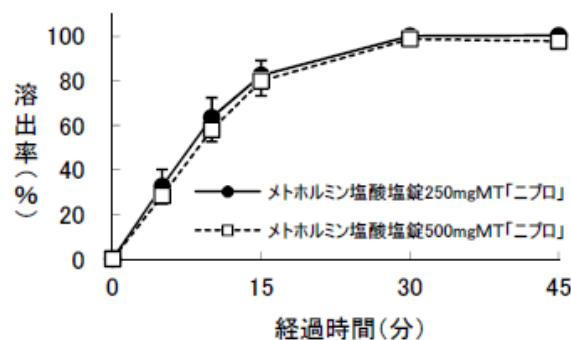
(2)個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。

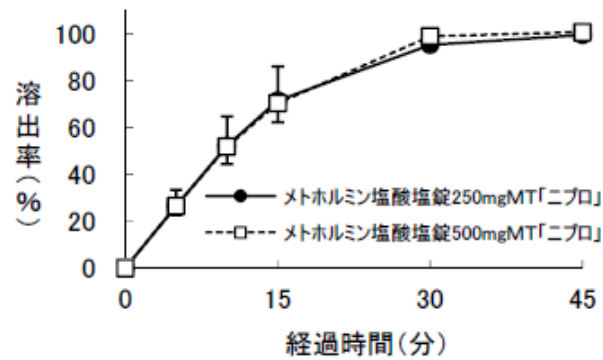
- a. 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。
- b. 標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 20\%$ の範囲を超えるものがない。

試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってメトホルミン塩酸塩錠 250mgM「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

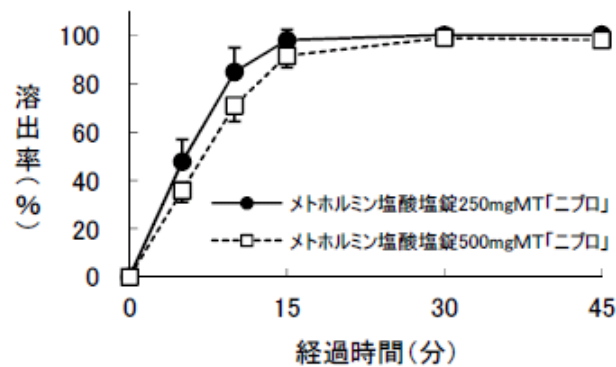
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



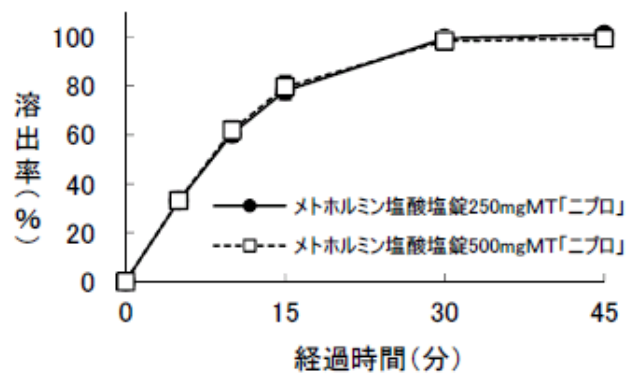
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



②メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「ニプロ」⁹⁾

溶出挙動における類似性

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン:平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液の温度：37±0.5℃

試験液の量：900mL

試験液：pH1.2＝日本薬局方溶出試験第1液
pH3.0＝薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8＝日本薬局方溶出試験第2液
水

試験液の種類：回転数 50rpm の場合 pH1.2、3.0、6.8 及び水
回転数 100rpm の場合 pH3.0

判定基準：試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。
すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合
するとき、溶出挙動が類似しているとする。

①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

②標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合：

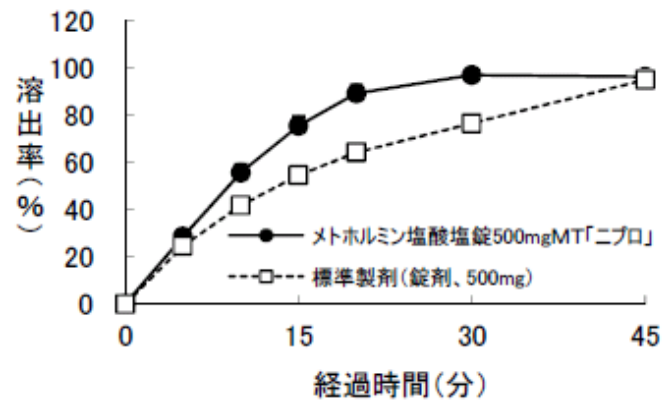
標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2
時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出
率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しな場合、以下
の基準に適合する：

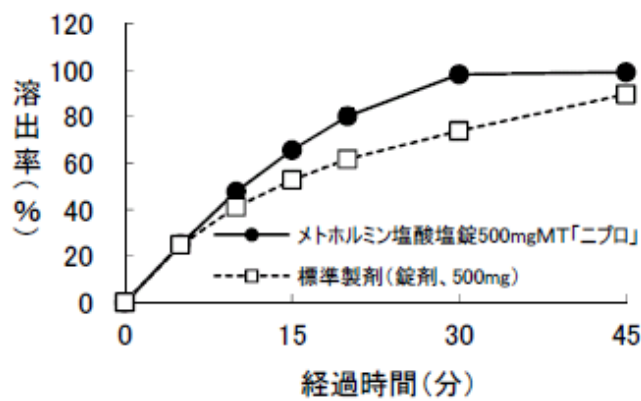
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%
以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近
の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤
の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42
以上である。

試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってメトホルミン塩酸塩錠
500mgMT「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結
果、pH3.0 試験液(50rpm)、pH6.8 試験液(50rpm)、水(50rpm)、
及び pH3.0 試験液(100rpm)では溶出挙動の類似性の判定基
準を満たしていたが、pH1.2 試験液(50rpm)では類似性が認
められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的
同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認
されている。

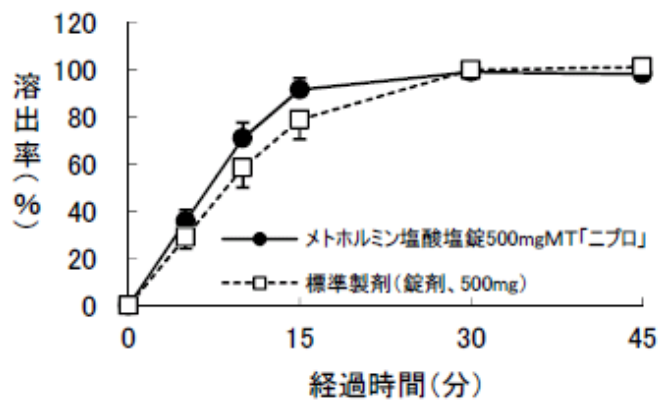
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



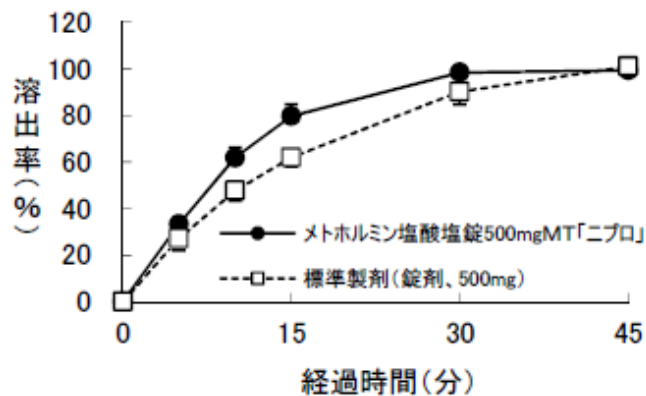
試験液 pH3.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



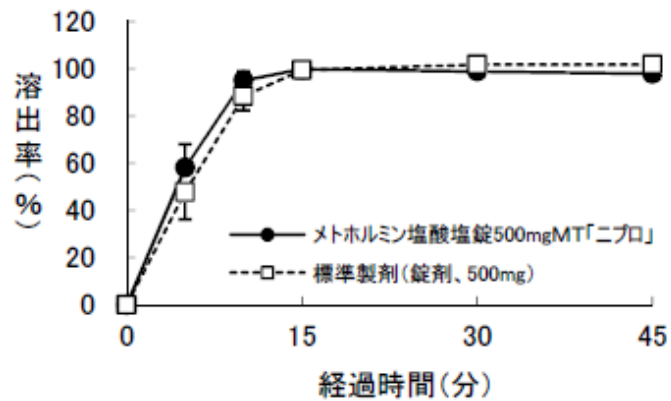
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH3.0 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法¹⁰⁾

日本薬局方の医薬品各条の「メトホルミン塩酸塩錠」確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法¹⁰⁾

日本薬局方の医薬品各条の「メトホルミン塩酸塩錠」定量法による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2 型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- (1) 食事療法・運動療法のみ
- (2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

2. 用法及び用量

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500mg より開始し、1 日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常 1 日 750～1,500mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2,250mg までとする。

通常、10 歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500mg より開始し、1 日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常 1 日 500～1,500mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2,000mg までとする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30mL/min/1.73m² 以上 60mL/min/1.73m² 未満）では、メトホルミンの血中濃度が上昇し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性があるため、以下の点に注意すること。特に、eGFR が 30mL/min/1.73m² 以上 45mL/min/1.73m² 未満の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「8. 副作用（2）重大な副作用と初期症状」、「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）

- ・投与は、少量より開始すること。
- ・投与中は、より頻回に腎機能（eGFR 等）を確認するなど慎重に経過を観察し、投与の適否及び投与量の調節を検討すること。
- ・効果不十分な場合は、メトホルミン塩酸塩として 1 日最高投与量を下表の目安まで増量することができるが、効果を観察しながら徐々に増量すること。また、投与にあたっては、1 日量を 1 日 2～3 回分割投与すること。

中等度の腎機能障害のある患者における 1 日最高投与量の目安

推算糸球体濾過量（eGFR） （mL/min/1.73m ² ）	1 日最高投与量の目安
45 ≤ eGFR < 60	1,500 mg
30 ≤ eGFR < 45	750 mg

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビグアナイド薬（ブホルミン塩酸塩）

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序¹⁾

血糖低下薬であるが、その機序として、AMP キナーゼの活性化を介してグルコーストランスポーター4 を細胞膜へ移動させる作用や、肝臓や骨格筋細胞で脂肪酸の燃焼を促進して細胞内脂肪酸濃度を下げる作用など、インスリン受容体以降のシグナル伝達の促進が考えられている。

（2）薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁹⁾

健康成人男子に、メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「ニプロ」を1錠（メトホルミン塩酸塩として500mg、n=20）絶食時に経口投与した時のT_{max} は約2.55時間であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1. 生物学的同等性試験

①メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「ニプロ」⁸⁾

（「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン：平成24年2月29日 薬食審査発 0229 第10号」）

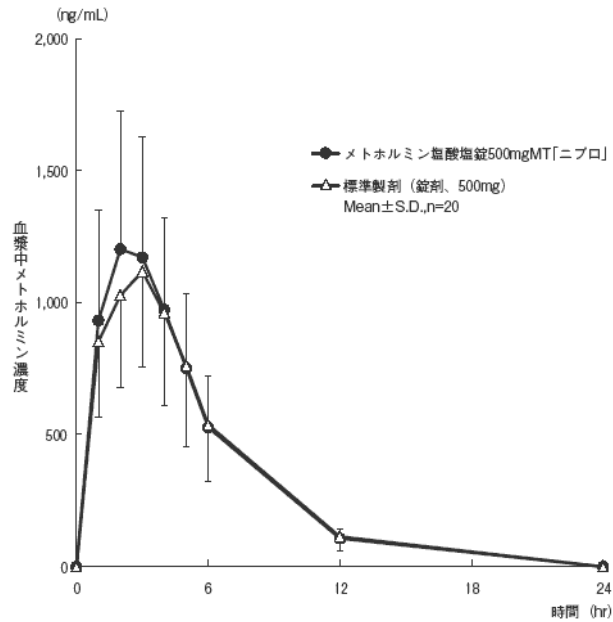
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「ニプロ」はメトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「ニプロ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

「IV. 製剤に関する項目」の「7. 溶出性」の項を参照。

②メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「ニプロ」⁹⁾

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発 0229 第10号」）

メトホルミン塩酸塩錠 500mg MT「ニプロ」と標準製剤のそれぞれ1錠（メトホルミン塩酸塩として500mg）を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中メトホルミン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC_{0→24hr}、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
メトホルミン塩酸塩 錠 500mgMT「ニプロ」	7,834.8 ± 2,776.7	1,268.9 ± 519.3	2.55 ± 0.83	2.58 ± 0.32
標準製剤 (錠剤、500mg)	7,621.0 ± 2,457.8	1,217.5 ± 344.2	2.45 ± 0.76	2.69 ± 0.38

(Mean ± S. D., n=20)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 腎機能障害患者（外国人データ）¹¹⁾

腎機能正常者（クレアチンクリアランス：>90mL/min）、軽度（クレアチンクリアランス：61～90mL/min）及び中等度（クレアチンクリアランス：31～60mL/min）の腎機能障害者にメトホルミン塩酸塩 850 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

	Cmax (μg/mL)	AUC _{0→∞} (μg·h/mL)	T _{1/2} (h)	CL _R (mL/min)
腎機能正常者（3例）	1.64 ± 0.50	11.22 ± 3.19	11.2 ± 5.2	394.7 ± 83.8
軽度腎機能障害者 （5例）	1.86 ± 0.52	13.22 ± 2.00	17.3 ± 21.2	383.6 ± 122.3
中等度腎機能障害者 （4例）	4.12 ± 1.83	58.30 ± 36.58	16.2 ± 7.6	108.3 ± 57.2

平均値 ± 標準偏差

CL_R：腎クリアランス

- (4) 中毒域
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響
該当資料なし
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (4) 消失速度定数
健康成人単回経口投与

投与量	500mg (n=20)
kel (/hr)	0.272821 ± 0.033985

(Mean ± S. D.)

- (5) クリアランス
該当資料なし
- (6) 分布容積
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収¹²⁾

主に小腸から吸収される。

4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考)

動物試験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

〔警告〕

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。（「禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照）

腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。（「慎重投与内容とその理由」、「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「高齢者への投与」の項参照）

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 次に示す患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「副作用（2）重大な副作用と初期症状」の項参照）
 - 乳酸アシドーシスの既往のある患者
 - 重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m²未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）〔腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。〕
 - 重度の肝機能障害のある患者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕
 - 心血管系、肺機能に高度の障害（ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等）のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者〔嫌気的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。〕
 - 脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者（下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、経口摂取が困難な患者等）
 - 過度のアルコール摂取者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。〕（「相互作用（1）併用禁忌とその理由」の項参照）
- 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。〕
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
- 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

次に掲げる状態の患者

- 1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足 [低血糖を起こすおそれがある。]
- 2) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]
- 3) 軽度～中等度の腎機能障害 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]（「用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」、「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- 4) 軽度～中等度の肝機能障害 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- 5) 感染症 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]
- 6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 7) 「相互作用（2）併用注意とその理由」（1）に示す薬剤との併用 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]
- 8) 他の糖尿病用薬を投与中の患者（「相互作用（2）併用注意とその理由」、「副作用（2）重大な副作用と初期症状」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) まれに**重篤な乳酸アシドーシス**を起こすことがある。リスク因子としては、腎機能障害、肝機能障害、低酸素血症を伴いやすい状態、脱水（利尿作用を有する薬剤の併用を含む）、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等が知られている。特に、脱水、過度のアルコール摂取等により患者の状態が急変することもあるので、以下の点に注意すること。（「副作用（2）重大な副作用と初期症状」の項参照）
 - (1) 本剤の投与開始前及びその後も投与中は定期的に、腎機能（eGFR 等）及び肝機能を確認するとともに、患者の状態に十分注意して投与の適否及び投与量の調節を検討すること。なお、高齢者等、特に慎重な経過観察が必要な場合には、より頻回に確認すること。（「禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」、「用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」、「高齢者への投与」の項参照）
 - (2) 脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2 阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。（「相互作用（2）併用注意とその理由」の項参照）
 - (3) 本剤の投与開始時及びその後も投与中は適切に、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
 - ・ 過度のアルコール摂取を避けること。（「禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」、「相互作用（2）併用禁忌とその理由」の項参照）

- ・発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等の体調不良（シックデイ）の時は脱水状態が懸念されるため、いったん服用を中止し、医師に相談すること。（「禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照）
 - ・乳酸アシドーシスの症状（胃腸障害、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等）があらわれた場合には、直ちに受診すること。（「副作用（2）重大な副作用と初期症状」の項参照）
- (4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。（「相互作用（2）併用注意とその理由」の項参照）
- 2) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導すること。
- 3) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- 4) 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- 5) 投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を 3～4 カ月投与しても効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。
- 6) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- 7) 本剤とイメグリミン塩酸塩は作用機序の一部が共通している可能性があること、また、イメグリミン塩酸塩の国内臨床試験¹³⁾において、ビグアナイド系薬剤と併用した場合、他の糖尿病用薬との併用療法と比較して消化器症状が多く認められたとの報告があることから、併用薬剤の選択の際には留意すること。

7. 相互作用

本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（過度の摂取）	乳酸アシドーシスを起こすことがある。本剤投与中は過度のアルコール摂取（飲酒）を避けること。	肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(1)	ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。 （「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。
	腎毒性の強い抗生物質 ・ ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
	利尿作用を有する薬剤 ・ 利尿剤 ・ SGLT2 阻害剤等	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 （「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(2) 血糖降下作用を増強する薬剤			
	糖尿病用薬 ・インスリン製剤 ・スルホニルウレア剤 ・速効型インスリン分泌促進薬 ・ α -グルコシダーゼ阻害剤 ・チアゾリジン系薬剤 ・DPP-4 阻害剤 ・GLP-1 受容体作動薬 ・SGLT2 阻害剤 ・イメグリミン塩酸塩 等	併用により低血糖が起こることがある。 スルホニルウレア剤併用時に低血糖のリスクが増加するおそれがある。 患者の状態を十分観察しながら投与する。 低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用の場合には ブドウ糖 を投与すること。	併用による血糖降下作用の増強。
	たん白同化ホルモン剤		機序不明。
	サリチル酸剤 ・アスピリン 等		サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。
	β 遮断剤 ・プロプラノロール 等		β 遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。
	モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。
(3) 血糖降下作用を減弱する薬剤			
	アドレナリン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。 患者の状態を十分観察しながら投与すること。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(3) 血糖降下作用を減弱する薬剤			
	副腎皮質ホルモン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。 患者の状態を十分観察しながら投与すること。	副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。
	甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。
	卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。
	利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。
	ピラジナミド		機序不明。
	イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
	ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。
	フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。
(4) その他			
	シメチジン ドルテグラビル ビクテグラビル バンデタニブ	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系阻害作用により、本剤の排泄が阻害されると考えられている。
	イメグリミン塩酸塩	消化器症状の発現に注意すること。	特に併用初期に多く発現する傾向が認められている。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

(1) 乳酸アシドーシス

乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液 pH の低下等を示す）は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。

(2) 低血糖

低血糖があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

(3) 肝機能障害、黄疸

AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、 γ -GTP、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 横紋筋融解症

筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

種類\頻度	頻度不明
消化器 ^{注1)}	下痢、悪心、食欲不振、腹痛、嘔吐、消化不良、腹部膨満感、便秘、胃炎、胃腸障害、放屁増加
血液	貧血、白血球増加、好酸球増加、白血球減少、血小板減少
過敏症 ^{注2)}	発疹、そう痒
肝臓	肝機能異常
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇
代謝異常	乳酸上昇、CK (CPK) 上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加、ケトーシス
その他	めまい・ふらつき、全身倦怠感 ^{注1)} 、空腹感、眠気、動悸、脱力感、発汗、味覚異常、頭重、頭痛、浮腫、ビタミン B ₁₂ 減少 ^{注3)} 、筋肉痛 ^{注1)}

注1) 乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。

注 2) 発現した場合は投与を中止すること。

注 3) 長期使用によりビタミン B₁₂ の吸収不良があらわれることがある。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項

「8. 副作用」の項 を参照。

9. 高齢者への投与

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。

1) 本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。[本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。]

2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に 75 歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多くの報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。[他社が実施したメトホルミン塩酸塩製剤の国内における承認時までの臨床試験において、75 歳以上の高齢者への 1 日 1,500mg を超える用量の使用経験は限られている。]

3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR 等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物試験（ラット、ウサギ）で胎児への移行が認められており、一部の動物試験（ラット）で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]

2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[動物試験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 10 歳未満の小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

1) 症状

乳酸アシドーシスが起こることがある。〔副作用(2) 重大な副作用と初期症状〕の乳酸アシドーシスの項参照)

2) 処置

アシドーシスの補正 (炭酸水素ナトリウム静注等)、輸液 (強制利尿)、血液透析等の適切な処置を行う。

14. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

15. その他の注意

インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

16. その他

【取扱い上の注意】

- 錠剤を取り出すときに特異なおいがすることがある。〔本剤の原料に由来す成分による。〕
- 本剤とオルメサルタン メドキシミル製剤等との一包化は避けること。〔一包化して高温高湿度条件下にて保存した場合、本剤が変色することがある。〕

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
〈参考〉
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を参照。
- (4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「ニプロ」 劇薬、処方箋医薬品^{注4)}

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「ニプロ」 劇薬、処方箋医薬品^{注4)}

有効成分：日本薬局方 メトホルミン塩酸塩 劇薬

注4) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（安定性試験結果に基づく）

（「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「16. その他」の項を参照。

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「14. 適用上の注意」及び「15. その他の注意」の項を参照。

（3）調剤時の留意点について

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「16. その他」の項を参照。

5. 承認条件等

本剤は、平成26年8月26日付 薬食審査発0826第3号・薬食安発0826第1号に基づく医薬品リスク管理計画書の策定対象医薬品である。「医薬品リスク管理計画書」は、PMDA ホームページ「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）」
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html> にて公表されている。

6. 包装

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「ニプロ」：100錠（PTP）

500錠（PTP、バラ）

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「ニプロ」：100錠（PTP、バラ）

500錠（PTP）

7. 容器の材質

PTP包装：ポリプロピレン、アルミ箔

バラ包装：ポリエチレン瓶

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：メトグルコ錠 250mg、同錠 500mg（住友ファーマ） 他

同効薬：ビグアナイド薬（ブホルミン塩酸塩） 等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2015年2月16日

承認番号：メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「ニプロ」：22700AMX00360000

メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「ニプロ」：22700AMX00361000

11. 薬価基準収載年月日

2015年6月19日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

○10歳以上の小児に対する「用法・用量」の追加

一部変更承認年月日：2015年8月12日

〈用法・用量〉「通常、10歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日500～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,000mgまでとする。」を追記。

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード (YJコード)	レセプト 電算コード
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「ニプロ」	124384001	3962002F2019 (3962002F2108)	622438401
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「ニプロ」	124385701	3962002F3015 (3962002F3082)	622438501

17. 保険給付上の注意

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「ニプロ」：本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当しない。

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「ニプロ」：本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正 日本薬局方 解説書(廣川書店) C-5754(2021)
- 2) 田中千賀子 他編集：NEW 薬理学、改訂第6版：p. 503、南江堂
- 3) 日本薬剤師研修センター編：日本薬局方 医薬品情報 2021（じほう） 776（2021）
- 4) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 5) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 6) ニプロ(株)社内資料：安定性（無包装状態での安定性）試験
- 7) ニプロ(株)社内資料：安定性（無包装状態での安定性）試験
- 8) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出）試験
- 9) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験
- 10) 第十八改正 日本薬局方 解説書(廣川書店) C-5758（2021）
- 11) Sambol N. C. et al. : J. Clin. Pharmacol., 35, 1094（1995）
- 12) 高折修二 他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書（下）第11版：p. 2096、2007、
廣川書店
- 13) Dubourg J. et al. : Diabetes Obes Metab., 24(4), 609（2022）
- 14) ニプロ(株)社内資料：安定性（粉碎後の安定性）試験
- 15) ニプロ(株)社内資料：安定性（粉碎後の安定性）試験
- 16) ニプロ(株)社内資料：簡易懸濁法試験
- 17) ニプロ(株)社内資料：簡易懸濁法試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物試験(ラット、ウサギ)で胎児への移行が認められており、一部の動物試験(ラット)で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
- 2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[動物試験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2021年)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠:「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について(その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉砕

粉砕後の安定性

試験項目：外観、含量 残存率 (%)

①メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「ニプロ」¹⁴⁾

保存条件 保存形態		試験 項目	開始時	0.5カ 月後	1カ 月後	3カ 月後
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	外観	白色のフィルムが混じった白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	99.7	99.8	100.2
湿度	75±5%RH /25±2℃ 遮光・開放	外観	白色のフィルムが混じった白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	99.6	100.6	100.2

保存条件 保存形態		試験 項目	開始時	60万 lx・hr	120万 lx・hr
光	120万 lx・hr 透明・ 気密容器	外観	白色のフィルムが混じった白色の粉末	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	100.1	99.9

②メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「ニプロ」¹⁵⁾

保存条件 保存形態		試験 項目	開始時	0.5カ 月後	1カ 月後	3カ 月後
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	外観	白色のフィルムが混じった白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	98.5	99.6	100.5
湿度	75±5%RH /25±2℃ 遮光・開放	外観	白色のフィルムが混じった白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	99.1	98.9	100.9

保存条件 保存形態		試験 項目	開始時	60万 lx・hr	120万 lx・hr
光	120万 lx・hr 透明・ 気密容器	外観	白色のフィルムが混じった白色の粉末	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	100.2	98.9

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法：シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に錠剤1個を入れてプランジャーを戻し、湯（約53℃*）20mLを吸い取り、5分間放置した。5分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。崩壊しない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行った。10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、錠剤1個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いてコーティングを破壊後、上記と同様の操作を行った。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテル（8Fr.チューブ）の注入端より、約2～3mL/secの速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッドの上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットした。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残留物が

みられなければ、通過性に問題なしとした。

繰り返し数は1回とした。

試験条件：

【湯（約53℃※）】

錠剤1個を湯（約53℃※）20mLに入れ、5分間放置後に攪拌したときの崩壊状況を確認した。崩壊しない場合は、更に5分間放置後に同様の操作を行い、崩壊状況を確認した。

○：完全崩壊またはディスペンサーに吸い取り可能な崩壊状況。

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性がある。

×：投与困難な崩壊状況。

－：簡易懸濁法対象外（安定性により破壊できない錠剤等）。

【破壊→湯（約53℃※）】

錠剤1個を破壊後、湯（約53℃※）20mLに入れ、5分間放置後に攪拌したときの崩壊状況を確認した。崩壊しない場合は、更に5分間放置後に同様の操作を行い、崩壊状況を確認した。

○：完全崩壊またはディスペンサーに吸い取り可能な崩壊状況。

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性がある。

×：投与困難な崩壊状況。

－：簡易懸濁法対象外（安定性により破壊できない錠剤等）。

※凝固点が56～61℃であるマクロゴール6000を含有しているため、約53℃で試験を行った。

判定方法：

適1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する。

適2：錠剤のコーティングを破壊、あるいはカプセルを開封すれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する。

条1：条件付通過。チューブサイズにより通過の状況が異なる。

条2：条件付通過。腸溶錠のためチューブが腸まで挿入されているか、腸瘻であれば使用可能。

条3：条件付通過。

不適：簡易懸濁法では経管投与に適さない。

試験結果

①メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「ニプロ」¹⁶⁾

試験条件		時間	外観	判定	
8Fr. チューブ	湯 (約 53℃)	5 分	完全に崩壊しなかった。	×	適 2
		10 分	完全に崩壊しなかった。	×	
	破壊→湯 (約 53℃)	5 分	横転後、崩壊・懸濁した。8Fr. チューブを通過した。	○	
		10 分	実施せず。		

②メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「ニプロ」¹⁷⁾

試験条件		時間	外観	判定	
8Fr. チューブ	湯 (約 53℃)	5 分	完全に崩壊しなかった。	×	適 2
		10 分	完全に崩壊しなかった。	×	
	破壊→湯 (約 53℃)	5 分	横転後、崩壊・懸濁した。8Fr. チューブを通過した。	○	
		10 分	実施せず。		

本試験は「内服薬 経管投与ハンドブック 第2版 (株)じほう」に準じて実施。

2. その他の関連資料

該当資料なし

ニフ.ロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号